

2015 年 12 月 10 日，屠呦呦从瑞典国王手中领取诺贝尔生理学或医学奖证书、奖章、奖金等

青蒿素：从中国传统药方到全球抗疟良药

黎润红 张大庆*

北京大学 医学人文学院 北京 100191

摘要 青蒿素是从中国传统药物青蒿中提取的抗疟药物。青蒿素及其衍生物、复方的应用为全球疟疾耐药性难题提供了有效的解决方案。青蒿素及其衍生物作为全球疟疾治疗的首选药物，解除了数百万疟疾患者的病痛，因此在青蒿素研制中作出了突出贡献的屠呦呦成为因为在中国本土进行的科学研究而首次获诺贝尔科学奖的中国科学家。青蒿素的发现是在一个特殊的社会文化环境中完成的，是一个任务（“523 任务”）带动科研和学科发展的典型案例，是国家需要与科学研究相互促进的结果。文章回顾青蒿素研发的历史，考察在设备、技术条件相对落后的情况下，如何通过有组织的科研协作、多机构的优势整合而取得突破的经验，探讨社会、政治、文化与基础研究、开发应用之间的互动关系，从中汲取经验与教益。

关键词 抗疟药，青蒿素，青蒿素类衍生物，523 任务

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2019.09.009

---

*通讯作者

资助项目：中国科协老科学家学术成长资料采集工程（2012-F-Z-XH07），国家社科基金一般项目（12BGL114）
修改稿收到日期：2019年8月15日

2015年12月7日，屠呦呦在瑞典斯德哥尔摩卡罗琳医学院报告厅发表诺贝尔生理学或医学奖获奖演讲，讲述50年前，中国科学家在艰苦的环境下，从中医药中发现抗疟新药的故事。屠呦呦在介绍自己的研究之后，强调这不仅是授予她个人的荣誉，也是对全体中国科学家团队的嘉奖和鼓励。她特别提到以“523任务”为中心的科研大协作，为青蒿素及青蒿素衍生物的成功研制奠定了坚实的基础。“没有大家无私合作的团队精神，我们不可能在短期内将青蒿素贡献给世界。”[1] 从传统中药青蒿中分离出的青蒿素及其衍生物，由于其在治疗恶性疟和间日疟中表现出的高效、速效、低毒，以及与其他抗疟药物无交叉抗药性，已成为国际上广泛应用于治疗疟疾的首选抗疟药物，为解除全球数百万疟疾患者的病痛作出了巨大贡献。

1 “523任务”——特殊时代的使命

疟疾是人类最古老的疾病之一，至今依然还是一个全球广泛关注且亟待解决的重要公共卫生问题。早在1631年，意大利传教士萨鲁布里诺（Agostino Salumbrino）从南美洲秘鲁人那里获得了一种有效治疗热病的药物——金鸡纳树皮（cinchona bark）并将之带回欧洲用于热病治疗，不久人们发现该药对间歇热具有明显的缓解作用。1820年法国化学家佩尔蒂埃（Pierre Joseph）和药学家卡文托（Joseph Bienaimé Caventou）从金鸡纳树皮分离治疗疟疾的有效成分并将之命名为奎宁（quinine）。1944年美国有机化学家伍德沃德（Robert Woodward）与德林（William Doering）第一次成功地人工合成奎宁。此后，科学家们对抗疟药不断改进，形成了以奎宁等为代表的芳、杂环甲醇类，以氯喹等为代表的4-氨基喹啉类，以及以阿莫地喹等为代表的杂环氨酚类抗疟药。这些抗疟药在人类防治疟疾方面起到了重要作用。然而，随着药物的大量长期使用，疟原虫的耐药性问题逐渐凸显出来。

20世纪60年代初，恶性疟原虫在一些区域已经出现对氯喹的抗药性，尤以东南亚最为严重。当时，随着越南战争的逐步升级，抗氯喹恶性疟的侵袭困扰交战双方，导致作战部队大量减员。为此，美国投入大量的人力、物力来研究疟疾，主要目标是寻找新型的抗疟药物。其中，美国华尔特·里德陆军研究所（Walter Reed Army Institute of Research）从20世纪60年代末开始筛选了20多万种化合物。越南方面受条件所限，无力研制开发新药，于是请求中国帮助解决疟疾防治问题。中方派出研究人员进行了近2年的现场调查以及实地救助，意识到疟疾防治的迫切性与复杂性。因此，国家科学技术委员会和中国人民解放军总后勤部于1967年5月23日—5月30日在北京召开有关部委、军委总部直属机构和有关省、直辖市、自治区、军区领导及有关单位参加的全国疟疾防治药物研究大协作会议，并提出开展全国疟疾防治药物研究的大协作工作①。由于这是一项紧急的军工任务，为了保密起见，遂以开会日期为代号，简称“523任务”。

“523任务”可以说是中国现代医药研究的第一个“大科学”研究计划。它具有多学科交叉、多机构合作、投入人力资金强度大等特点。为了落实任务规划，加强领导，当时国家组织成立全国疟疾防治药物研究领导小组（以下简称“领导小组”），成员有国家科委、国防科工委、解放军总后勤部、卫生部、化工部、中国科学院等部门。国家科委、解放军总后勤部为正、副组长单位。领导小组下设办事机构，以中国人民解放军后字236部队（军事医学科学院）为主，中国科学院、中国医学科学院、中国医药工业公司各派一名人员。办公室设在后字236部队，负责处理日常事务与科研情况交流。

① 内部资料：中华人民共和国科学技术委员会、中国人民解放军总后勤部联合通知，(67)科十字第118号、后科字第388号，《下达〈疟疾防治药物研究工作协作会议〉纪要及〈疟疾防治药物研究工作协作规划〉》。

1967 年 6 月，领导小组向参加单位下发《疟疾防治药物研究工作协作规划》，时间为 3 年；根据专业划分任务，成立化学合成药、中医中药、驱避剂、现场防治 4 个专业协作组，后来又陆续成立针灸、凶险型疟疾救治、疟疾免疫、灭蚊药械等专项研究的专业协作组。各专业协作组负责落实协作计划、进行学术与技术交流。

虽然规划对各项任务的安排和各单位的分工比较详细，但是任务执行时各单位之间的协作则会随着一些外界环境的变化而改变。当时中医中药、针灸防治疟疾研究小组组长单位为中国医学科学院药物研究所；副组长单位为上海针灸研究所和后字 236 部队，1969 年中医研究院中药研究所加入。这个研究小组有3个研究项目，题目分别是“常山及其他抗疟有效中药的研究”“民间防治疟疾有效药物的疗法的重点调查研究”和“针灸防治疟疾的研究”，参与单位有近 20 家。该研究小组除发现青蒿素之外，还有许多其他的研究成果，如对常山乙碱的改造、从植物鹰爪和陵水暗罗中分离出有效抗疟单体鹰爪甲素和一种名为暗罗素的金属化合物等。尤其是在对鹰爪甲素进行化学结构研究中，发现其为过氧化物，这为后来研究并合成新抗疟药提供了思路[②]，并且在确定青蒿素的结构过程也起到十分重要的启发作用[③]。

2 来自传统药物的发现

2.1 曲折的前期筛选工作

“523 任务”制定的《中医中药、针灸防治疟疾研究规划方案》第二项为“民间防治疟疾有效药物和疗法的重点调查研究”。该方案的备注中列出了根据文献调查提出的作为重点研究的药物，其中列有青蒿（排在第 5 位[④]）。但是，在之后的记录中没有发现有关青蒿筛选的相关记载。根据蔡国定回忆，该方案由中国医学科学院药物研究所傅丰永教授拟定，原本准备作为常山之后的重点筛选对象，后因傅丰永、蔡国定均在“文革”中“靠边站”或者下放“五七干校”而中断[⑤]。

1969 年，在军事医学科学院驻卫生部中医研究院[⑥]军代表的建议下，“全国 523 办公室”邀请中医研究院中药研究所（以下简称“北京中药所”）加入“523 任务”的“中医中药专业组”。北京中药所于 1969 年 1 月接受“523 任务”，并指定化学研究室的屠呦呦担任组长，组员是余亚纲和郎林福。

1969 年 4 月，中医研究院革委会业务组编成了收集有 640 余方的《疟疾单秘验方集》。该验方集与当时其他文献类似，都是把与常山相关的验方列在最前面，其中第 15 页记载有青蒿，但并未对青蒿有特别的关注。

1970 年，“全国 523 办公室”安排军事医学科学院的顾国明到北京中药所协助他们从传统中药中寻找抗疟药物。由于当时北京中药所的条件较差，筛选出的样品由顾国明送往军事医学科学院做鼠疟模型的研究。余亚纲查阅中医药文献，并且以 1965 年上海市中医文献馆出版的《疟疾专辑》为蓝本，进行整理分析后列出重点筛选的药物为：乌头、乌梅、鳖甲、青蒿等。他们

② 内部资料：中国医学科学院药物研究所、中山医学院、中国科学院华南植物研究所，《全国疟疾防治研究领导小组办公室疟疾研究科研成果选编（1967—1980 年）》中的《鹰爪抗疟疾有效成分的化学结构的研究》。

③ 李英、吴毓林访谈，2010 年 7 月 26 日，上海。

④ 内部资料:《中华人民共和国科学技术委员会、中国人民解放军总后勤部联合通知》,(67)科十字第 118 号、后科字第 388 号，《下达〈疟疾防治药物研究工作协作会议〉纪要及〈疟疾防治药物研究工作协作规划〉》。

⑤ 蔡国定访谈，2018 年 4 月 18 日，上海。

⑥ 中国中医科学院的名称变更说明：1955 年 12 月 19 日，在北京成立时名为中医研究院，由中央卫生部直接领导，因此在本文中以及“523 办公室”的文件中均有卫生部中医研究院的说法；1985 年，中医研究院成立 30 周年时，时任中共中央总书记胡耀邦将其改名为“中国中医研究院”，并题写院名，此后中医研究院正式更名为中国中医研究院；2005 年，中医研究院成立 50 周年时，院名更改为“中国中医科学院”。在后文中笔者仍使用当时的名称中医研究院。且在文中为了与其他地方的中药所区分，将中医研究院中药研究所简称“北京中药所”。

共用水煎或乙醇提取，筛选了近百个药方，其中青蒿曾出现过对鼠疟原虫有60%—80%的抑制率⑦，类似的结果有若干个。北京中药所档案显示，从1970年2月开始，屠呦呦小组一共送了10批166种样品到军事医学科学院进行检测，每一种样品都有相应的抑制率。其中，前3批样品大部分没有药物名称，只有溶剂提取物名称，主要溶剂为乙醇、乙醚、石油醚；第4批样品后面有特别注明“屠呦呦筛选”，同样没有具体药品名称，主要为一些酸性或碱性成分加水；从第5批样品开始均未有特别注明，但都写明了药物名称；第8批中最后一个药物为雄黄，抑制率为100%；第9批中也出现了几次雄黄，抑制率均在90%以上；青蒿出现在第10批样品中，抑制率显示为68%，其提取溶剂为乙醇⑧。这个结果与余亚纲的回忆一致：他在筛选过程中雄黄的抑制率曾有过100%，青蒿的抑制率没有雄黄高，但考虑到雄黄为三氧化二砷类化合物，不适宜在临床上使用，因此退而求其次考虑抑制率排在其后的青蒿[2]。20世纪70年代后期，余亚纲因有其他任务调离研究小组，北京中药所因人力不足，打算下马该研究，研究工作处于停滞状态。

2.2 发现并命名青蒿素

1971年5月21日—6月1日全国疟疾防治研究工作座谈会在广州召开，会上领导小组改为由卫生部（正组长）、总后卫生部（副组长）、化工部和中国科学院三部一院领导⑨。会上，北京中药所提出下马不干的想法，但未获得卫生部的批准。会后，北京中药所重新组织了研究小组，屠呦呦仍任组长，与组员钟裕蓉继续提取中药，郎林福和刘菊福做动物试验。屠呦呦曾表明“经过100多个样品筛选的试验研究工作，不得不再考虑选择新的药物，同时又复筛过去显示效价较高的中药。因为青蒿曾出现过68%的抑制率，后来对青蒿进行复筛，发现结果不好，只有40%甚至12%的抑制率，于是又放弃了青蒿”[3]。根据北京中药所的药物筛选记录，1971年7月26日筛选（序号16）青蒿抑制率12%，9月1日（序号114）青蒿醇抑制率40%，10月4日（序号191）青蒿乙醚抑制率达100%⑩。不过，档案中的药物筛选记录显示：1971年7—12月，10月4日191号青蒿乙醚提取物首次出现99%的抑制率，第201、205、277、278、281、307、345、347等均为青蒿的样品，抑制率都在99%及以上。刚开始的筛选结果并不太稳定，也有用其他溶剂提取的，抑制率都不高，12月6日之后筛选的结果相对稳定⑪。

1972年3月8日，屠呦呦作为北京中药所的代表，在“全国523办公室”主持的南京“中医中药专业组”会议上作题为《用毛泽东思想指导发掘抗疟中草药工作》的报告，报告了青蒿乙醚中性粗提物的鼠疟、猴疟抑制率达100%的结果，引起全体与会者的关注。资料显示，复筛时屠呦呦从本草和民间的“绞汁”服用的说法中得到启发，考虑到有效成分可能在亲脂部分，于是改用乙醚提取，这样动物效价才有了显著提高，使青蒿的动物效价由30%—40%提高到95%以上⑫。屠呦呦最先提取出对鼠疟原虫具有100%抑制率的青蒿乙醚中性成分，成为整个青蒿素研发过程中最为关键的一步，同时也开启了其他单位研究青蒿素的大门。

⑦ 内部资料：顾国明，《关于参加部分青蒿研究工作的回顾》，2004年6月5日。
⑧ 中国中医科学院中药研究所，《青蒿抗疟研究》，中药所科技档案（复印件）编号19861002。
⑨ 内部资料：北京地区疟疾防治研究协作组，《两年来北京地区疟疾防治研究工作情况汇报》（1973年5月）、《五二三与青蒿素资料汇集》（2004年3月）。
⑩ 中国中医科学院中药研究所，《青蒿抗疟研究》，中药所科技档案编号（复印件）19861001。
⑪ 中国中医科学院中药研究所，《青蒿抗疟研究》，中药所科技档案编号（复印件）19861005。
⑫ 内部资料：中医研究院疟疾防治小组，《用毛泽东思想指导发掘抗疟中草药工作》（1972年3月4日）；“全国523办公室”，《五二三与青蒿素资料汇集》中的《青蒿素知识产权争议材料》（1994年）。

从 1971 年 1月起，屠呦呦小组开始大量提取青蒿乙醚提取物，并于当年 6 月底完成了狗的毒性试验。为了能尽快开展临床试验，在当年对青蒿乙醚提取物对狗的毒性试验结果尚存在一定争议的同时，6—8月期间，屠呦呦、郎林福、岳凤仙与章国镇、严述常、潘恒杰、赵爱华、方文贤先后以不同剂量分作两批进行了青蒿乙醚中性提取部分的自体试服，均未出现明显的毒副作用⑬。在经过多次讨论以后，1972 年 8月，屠呦呦带队在海南岛开展青蒿乙醚中性提取物的临床疗效试验。期间，倪慕云设计了色谱柱分离的前处理，使青蒿乙醚提取物中性部分的抗疟作用再次得到提高。钟裕蓉从文献获知硅胶柱分离中性化合物更有效，于是便与助手崔淑莲在倪慕云柱前处理的基础上，按文献提供的方法用硅胶柱层析，石油醚-乙醚（后改为石油醚-乙酸乙酯）梯度洗脱，分离乙醚中性提取物。1972 年 11月8日，改用上海试剂厂生产的硅胶柱分离，然后用石油醚和乙酸乙酯-石油醚（不同比例）多次洗脱。最先获得少量的针状结晶，编号为“针晶Ⅰ”（No.1 或针 1）；随后洗脱出来的是针状结晶，编号为“针晶Ⅱ”（No.2 或针 2）；再后来得到的另一种方形结晶，编号为“结晶Ⅲ”（No.3 或方晶）。当时结晶的叫法比较多，并没有统一。同年 12 月初，经鼠疟试验证明，“针晶Ⅱ”是唯一有抗疟作用的有效单体。此后，北京中药所向“全国 523 办公室”汇报时，将抗疟有效成分“针晶Ⅱ”改称为“青蒿素Ⅱ”，有时也称青蒿素，两个名字经常混着用。再后，北京中药所均称“青蒿素Ⅱ”为青蒿素。

2.3 黄花蒿素与黄蒿素的相继发现

参加南京会议的山东省寄生虫病研究所研究人员回山东后，借鉴北京中药所的经验，用乙醚及酒精对山东产的黄蒿进行提取，经动物试验，获得较好的效果⑭，并于 1972 年 10 月 21日向“全国 523 办公室”作了书面报告。山东省寄生虫病研究所在实验结果中指出：黄花蒿的提取物抗鼠疟的结果，与北京中药所青蒿提取物的实验报告一致⑮。此后，山东省寄生虫病研究所与山东省中医药研究所协作，1973 年 10 月开始做有效单体的分离。当年 11月，山东省中医药研究所从山东省泰安地区采来的黄花蒿（*Artemisia annua* L.）中分离提取出 7 种结晶，其中第 5 号结晶命名为“黄花蒿素”，具有抗疟作用。

1972 年底，云南“523 办公室”副主任傅良书到北京参加每年一度的地区“523 办公室”负责人会议，得知了北京中药所青蒿研究的情况⑯。他回去后召集云南药物所的有关研究人员开会，通报了这一消息，并提出利用当地植物资源丰富的有利条件，对菊科蒿属植物进行普筛⑰。1973 年春节期间，罗泽渊在云南大学校园内发现了一种一尺多高、气味很浓的艾属植物——“苦蒿”，当下采了样本，带回所里晒干后进行提取。结果发现“苦蒿”的乙醚提取物有抗疟效果，复筛后结果一样⑱。他们边筛选边提取，当年 4 月，罗泽渊分离得到抗疟有效单体“苦蒿结晶

⑬ 中国中医科学院中药研究所，《中国中医科学院发现青蒿素的主要历程（1969—1973 年）》。

⑭ 屠呦呦提供，《山东省寄生虫病防治所给北京中医研究院药物研究所的信》（1973 年 3 月 14 日）。

⑮内部资料：“全国 523 办公室”，《五二三与青蒿素资料汇集（1967—1981 年）》中的《关于青蒿抗疟研究的情况》（1977 年 10 月）。

⑯ 该会议是指 1972 年 11 月 20—30 日在北京召开的各地区“523 办公室”主任座谈会，北京地区承担“523 任务”部门、单位的有关负责同志和专业人员代表也出席了这次会议。为什么云南“523 办公室”人员是 1972 年底才得知青蒿素发现的消息，而不是当年 3 月份和山东一样？笔者询问了云南方面的有关人员，得知因傅良书在当年 3 月份南京开会的时候没参加，所以到年底在北京开会的时候他才知道的；当时他到北京中药所参观，看到青蒿提取物是一种黑色的浸膏。

⑰ 傅良书访谈，2009 年 9 月 24 日，昆明。

⑱ 黄衡、罗泽渊访谈，2009 年 9 月 18 日，成都。

Ⅲ”，后改称为“黄蒿素”。

3 青蒿素的结构测定

1973 年初，北京中药所开始着手对青蒿素Ⅱ进行结构测定，由于他们的化学研究力量和仪器设备薄弱，结果不太理想。他们了解到中国科学院上海有机化学研究所（以下简称“有机所”）的刘铸晋对萜类化合物的研究有较多经验，于是派人与有机所联系，希望协作进行“青蒿素Ⅱ”的结构测定。为此，屠呦呦于1973 年 8 月下旬携带有关资料到有机所联系青蒿素结构测定事宜⑲。刘铸晋因有其他工作而将青蒿素结构测定工作交由周维善组。自 1974 年 2 月到 1976 年间，北京中药所先后派出倪慕云、钟裕蓉、樊菊芬和刘静明到有机所参与结构测定工作。她们在上海做实验的同时及时将进展告诉在北京的屠呦呦等，屠呦呦等通过向林启寿、梁晓天等请教、沟通，再将意见汇总反馈给上海的工作人员，为上海进行的结构测定工作提供参考。

屠呦呦等于 1975 年与中国科学院生物物理研究所（以下简称“生物物理所”）取得联系并开展协作，用当时国内先进的 X 衍射方法测定青蒿素的化学结构。完整、确切的青蒿素结构最后是由生物物理所的李鹏飞、梁丽等在化学结构推断的基础上，利用生物物理所的四圆 X 射线衍射仪，测得了一组青蒿素晶体的衍射强度数据。研究人员采用一种基于概率关系而从衍射强度数据中获取相位数据的数学方法，利用北京计算中心计算机进行计算，在 1975 年底至 1976 年初得到了青蒿素的晶体结构；后经梁丽等在精细地测定反射强度数据的基础上，确立了青蒿素的绝对构型[4]。

青蒿素的化学结构与当时已知的抗疟药结构完全不同，它是一个含有过氧基团的倍半萜内酯。分子中有 7 个手性中心，包含有 1,2,4-三噁烷的结构单元以及特殊的碳、氧原子相间的链。

4 全国范围内的青蒿素临床验证及其他工作

1973 年上半年，为争取当年秋季进行临床验证，北京中药所在提取设备不够完善的情况下，向研究团队增派蒙光荣、谭洪根等人，并从中医研究院临时借调数名进修人员进行提取。研究人员带上所里分离获得的青蒿素Ⅱ100 多克，于当年 9 月赴海南开展临床验证[5]，一共做了 8 例临床，其中恶性疟 5 例、间日疟 3 例。结果显示，青蒿素对间日疟有效⑳，但是未能证明对恶性疟的效果。

山东省黄花蒿协作组 1974 年 5 月中上旬在山东巨野县城关东公社朱庄大队用黄花蒿素对 10 例间日疟患者进行临床观察，效果很好㉑。

1974 年 9 月 8 日，云南临床协作组的陆伟东、王学忠带着黄蒿素到云县、茶坊一带进行临床效果观察。10 月 13 日他们在耿马碰到广东中医学院的李国桥率医疗队在耿马开展脑型疟的救治以及“7351”㉒的临床验证等工作。经北京和云南地区“523 办公室”领导的同意，陆伟东提供药给李国桥小组一起进行临床验证㉓。云南小组的成员于 11 月 5 日返昆明。到当年年底，广东医疗队共验证了18 例，其中恶性疟 14 例（包括孕妇脑型疟 1 例、黄疸型疟疾 2 例）、间日疟 4 例。汇集之前云南协作组验证的 3 例患者，云南提取的黄蒿素首次共验证了 21 例病人，其中间日疟 6 例、恶性

⑲ 中国中医科学院中药研究所，《青蒿抗疟研究》，中药所科技档案（复印件）编号 19861014。

⑳ 内部资料：中国中医科学院中药研究所，《青蒿抗疟研究（1971—1978 年）》，P26。

㉑ 内部资料：山东省黄花蒿协作组，《黄花蒿素及黄花蒿丙酮提取简易剂型治疗间日疟现症病人初步观察》。

㉒ 7351 为当时设计的另一种化学合成药——磷酸咯萘啶的代号，化学名为 2- 甲氧基 -7- 氯 -10[（3’,5’- 双 - 四氢吡咯 -1- 次甲基 -4’- 羟苯基）氨基]- 苯骈 [b]1,5- 萘啶四磷酸盐。

㉓ 陆伟东，工作日志，1974 年。

疟 15 例，全部有效。所以，此次试验明确了黄蒿素对恶性疟疾的效果㉔。

1975 年 2月底，在北京召开各地区“523 办公室”和部分承担任务单位负责人会议。广东地区“523 办公室”把广州中医学院在云南耿马临床试验的《黄蒿素治疗疟疾 18 例小结》在会议上进行了汇报。鉴于 1972 年以来青（黄花）蒿实验研究的情况，尤其是黄蒿素在云南治疗恶性疟取得的良好疗效，青（黄花）蒿素被列入1975 年“523 任务”的研究重点。会议之前，卫生部时任负责人刘湘萍听取汇报，对北京中药所的工作因青蒿研究挫折又一次准备下马提出了批评㉕。北京中药所 1973 年下半年到 1974 年下半年在提取青蒿素工作方面遭遇较大的挫折。1975 年 4 月，在成都召开了“523 任务”中医中药专业座谈会。由于前一年李国桥等用黄蒿素治疗恶性疟取得了良好效果，制定了当年的研究计划，开始进行全国大会战扩大临床验证，参加青蒿及青蒿素研究的单位和人员大量增加。为了统一临床诊断及验证标准，在下现场之前，“523 办公室”在海南组织李国桥等专家对参与临床验证的工作人员进行了疟原虫观察方法、体温测定时间等相关知识的培训㉖。截至 1978 年 11月青蒿素（包括黄花蒿素、黄蒿素）治疗疟疾科研成果鉴定会时，参与青蒿及青蒿素研究和协作的单位有 45 家之多。这些单位用青蒿粗制剂、青蒿素共进行了 6 555 例的临床验证，用青蒿素制剂治疗的有 2 099 例，其中恶性疟 588 例（含脑型疟 141 例）、间日疟 1 511 例㉗。

各研究单位在青蒿素的药理、毒理等方面也做了大量的工作，还开展了青蒿素的含量测定研究。1977 年 2 月，“全国 523 办公室”在山东省中医药研究所举办第一次青蒿素含量测定技术交流学习班。参加学习班的除北京中药所、山东省中医药研究所和云南省药物研究所外，还有上海、广东、广西、江苏、河南、四川、湖北等省、直辖市、自治区有关的药物研究所、制药厂等 15 个单位的专业人员。同年 9 月，在北京中药所举办第二次青蒿素含量测定技术交流学习班，邀请了卫生部药品生物制品检定所的严克东指导，以南京药学院和广州中医学院建立的紫外分光度法为基础，经过集体讨论改进了操作方法，并在不同的仪器上比较其测定误差以后，一致认为这个方法的特异性、精密度和准确度都符合青蒿素原料药和制剂的测定要求，也便于基层药检部门执行。最后由广州中医学院沈璇坤、卫生部药品生物制品检定所严克东、云南省药物研究所罗泽渊、山东省中医药研究所田樱、北京中药所曾美怡共同完成的《紫外分光光度法测定青蒿素含量》文稿于 1983 年公开发表[6]。青蒿素质量标准则是以北京中药所曾美怡起草的质量标准为主，参考云南和山东两单位起草的内容，共同整理制订出全国统一的青蒿素质量标准。

5 进一步改造青蒿素

大量临床结果证明青蒿素对疟疾具有速效、低毒的特点，但是用后其“复燃率”很高，而且只能口服。为解决青蒿素生物利用度低、复燃率高以及因溶解度小而难以制成注射剂液用于抢救严重病人的问题，“全国 523 办公室”根据当时各承担“523 任务”单位的技术设备和研究力量等实际情况考虑，于 1976 年 2 月将青蒿素结构改造的任务下达给中国科学院上海药物研究所（以下简称“上海药物所”）。

上海药物所接受任务后，将合成化学室、植物化学室、药理室的“523 研究小组”作了具体分工。合

㉔ 内部资料：云南地区黄蒿素临床验证组、广东中医学院五二三小组，《青蒿素治疗疟疾 18 例总结》（1975 年 2 月）。
㉕ 施凛荣访谈，2009 年 9 月 23 日，北京。
㉖ 内部资料：五二三中医中药专业座谈会（1975 年 4 月 24 日，成都），《五二三与青蒿素资料汇集（1968—1980 年）》中的《五二三中医中药专业座谈会简报》。
㉗ 内部资料：全国疟疾防治研究领导小组，《青蒿素鉴定书》，1978 年 11 月 28 日。

成组负责青蒿素结构小改造（李良泉、李英负责）；植化组负责青蒿素结构大改造和代谢研究（陈仲良负责）；药理组负责结构改造化合物的动物筛选（瞿志强负责）。合成组在已有的青蒿素化学反应研究的基础上，开展了化学结构和抗疟活性关系的研究。他们发现青蒿素中的过氧基团是抗疟活性的必需基团；还发现双氢青蒿素的效价比青蒿素高 1 倍。由于双氢青蒿素的分子中存在半缩醛的结构，性质不够稳定，而且溶解度也未见改善，李英等又从双氢青蒿素出发合成了它的醚类、羧酸酯类和碳酸酯类衍生物[7]。顾浩明等通过动物试验，发现几十个衍生物的抗疟活性几乎都高于青蒿素；其中，SM224（后命名为“蒿甲醚”）的油溶性大、性质稳定，抗疟活性是青蒿素的 6 倍，因而被选中为重点研究对象[8]。陈仲良等对蒿甲醚的生产工艺进行了研究，发展了用硼氢化钾替代硼氢化钠的一步法工艺。1978 年 7—9 月，在完成药学、药理、药代、药效、毒理、制剂等实验研究后，领导小组批准蒿甲醚在海南岛进行首次临床试验。该次试验由广州中医学院“523 临床研究小组”负责，上海药物所的顾浩明、朱大元将临床用药送到海南岛并参加了临床观察。临床试验证明疗效很好，为扩大临床试验，在“全国 523 办公室”的协调下，云南昆明制药厂承担了试制蒿甲醚的任务。1980 年初夏，朱大元等到昆明制药厂参与扩大中试。昆明制药厂完成蒿甲醚及其油针剂的试产任务，为蒿甲醚大规模临床试验提供了全部用药。

1977 年 5 月，“全国 523 办公室”在广西南宁召开“中西医结合防治疟疾专业座谈会”。上海药物所的代表在会上介绍了青蒿素衍生物的合成和抗鼠疟效价。会后，在广西化工局一位总工程师的建议下，桂林制药厂参与到青蒿素结构改造的研究工作中来。1977 年 6 月，桂林制药厂刘旭参加“全国 523 办公室”在上海召开的疟疾防治研究合成药专业会议。上海药物所的代表盖元珠、瞿志祥等报告了 SM224 等青蒿素衍生物的合成、筛选结果和青蒿素结构改造计划。回厂后，刘旭立即进行青蒿素衍生物的合成。先在青蒿素的还原反应中，将该厂已有的原料硼氢化钾成功替换为硼氢化钠。同年 8 月，刘旭等设计合成了 10 多个青蒿素衍生物；其中双氢青蒿素的琥珀酸半酯在鼠疟筛选中抗疟效价比青蒿素高 3—7 倍，可生成溶于水的钠盐，用于制备水溶性静脉注射剂，是救治重症疟疾的速效、方便使用的剂型。

除了蒿甲醚与青蒿琥酯，还有一个开发成药的青蒿素衍生物是双氢青蒿素。虽然北京中药所在 1974 年做青蒿素结构测定时得到过双氢青蒿素，但是真正明确双氢青蒿素的结构是在 1975 年底经生物物理所确证了青蒿素的结构以后。

1976 年，上海药物所在青蒿素衍生物的研究中，就发现双氢青蒿素对鼠疟的抑制效价比青蒿素更强。但由于其稳定性差和溶解度较低等问题，上海药物所选择了更好的蒿甲醚。1990 年，北京中药所邀请中国医学科学院药物研究所、军事医学科学院微生物流行病研究所等单位讨论，认为双氢青蒿素是蒿甲醚和青蒿琥酯的体内活性代谢产物，而且生产成本较低，可以作为开发对象。于是启动了对双氢青蒿素的抗疟药理、毒理和安全性的评价，后由广州中医学院进行临床试验，先后在海南岛收治恶性疟患者 349 例。其中，7 天疗程总剂量 480 毫克治疗了 239 例，观察 28 天后，发现治愈率达 97.5%，结果表明双氢青蒿素具有良好的抗疟效果。

20 世纪 80 年代初，青蒿素类单药（青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯）问世不久，仍在临床试验阶段，对恶性疟表现出高效、速效和低毒的治疗效果，但3—5天疗程杀虫不彻底，易复燃，在长期广泛使用单药时可能会使疟原虫较快产生抗性。

6 拓展青蒿素与其他化学药的组方

1982 年下半年，军事医学科学院周义清和滕翕和

向中国青蒿素及其衍生物研究指导委员会㉘提出“合并用药延缓青蒿素抗性产生的探索研究”立题申请，得到批准，并提供启动经费。过去复方组方思路是组成药物之间的作用应该是协同增效，代谢半衰期相似。邓蓉仙、滕翕和组织自主研发的本芴醇（也是“523 任务”期间的成果之一）与青蒿素组方，并和青蒿素与周效磺胺-乙胺嘧啶配伍进行比较。在军事医学科学院科研人员进行了相应的药理、毒理等实验研究之后，发现这种组方既显示出速效的特点，又有治愈率高的优点。最后经过鼠疟、猴疟的各种实验之后发现蒿甲醚和本芴醇 1∶6 配比适宜，并于 1992 年完成了全部研究工作；当年通过新药审评，获得了复方蒿甲醚片新药证书和新药生产批件，由昆明制药厂生产。

为了进一步提高疗效，缩短疗程，延缓抗药性的产生，我国科学家用青蒿素及其衍生物与“523 任务”期间或之后化学组研究人员研发的新化学抗疟药配伍，不仅发明了蒿甲醚本芴醇复方（coartem），还有双氢青蒿素磷酸哌喹复方（artekin）、青蒿素磷酸萘酚喹复方（arco）、复方哌喹片（CV8）、青蒿素-哌喹片（artequick）等。至今，这些研究还在继续。

青蒿素类抗疟药组成复方或联合用药（ACTs），已被世界卫生组织（WHO）确定为全球治疗疟疾必须使用的唯一用药方法。利用青蒿素类药复方加服小剂量的伯喹治疗现症病人以阻止疟疾传播的技术，也被 WHO 确认和推荐。这些都是我国从事“523 任务”和青蒿素研究人员的创新。

7 中国青蒿素及其衍生物研究指导委员会的工作及其国际化

在 WHO 时任总干事马勒（H. Mahler）博士的倡议下，由联合国开发计划署、世界银行、世界卫生组织热带病研究和培训特别规划署赞助的第四次疟疾化疗科学工作组（SWG-CHEMAL）会议于 1981 年 10 月 6—10 日在北京召开，大会主题为“抗疟药青蒿素及其衍生物的研究”。会上，中方宣读了 7 篇研究报告；在分组讨论时，外国专家就相关专题提出进一步研究的建议[9]。双方同意按照会议报告中的内容进行合作，在化疗科学工作组规划范围内制订有关研究计划，以便使这些药物最终能应用于将来的疟疾控制规划。1981 年 10 月 12 日在北京举行了“中国研究机构与疟疾化疗科学工作组之间在抗疟药青蒿素及其衍生物研究的合作”会谈，指出中国在青蒿素及其衍生物的研究中存在的主要问题是药代动力学和毒理学方面的资料不足；会谈还探讨了合作研究的优先计划，目的是为中国对青蒿素及其衍生物进行可能的国际注册打下基础。会谈提出“中国官方将在国内成立一个小型的指导委员会，目的为了履行规划和保证有效的组织协调”㉙。

1982 年 1 月5—8日，卫生部、国家医药管理总局在北京召开了青蒿素及其衍生物研究攻关协作会议，依据的是卫生部与 WHO 在 1981 年 10 月关于开发青蒿素类化合物作为新的抗疟药在世界范围内推广会谈的精神，制订 1982—1983 年的研究攻关计划，确定研究的目标与重点为“按照国际新药注册标准要求，优先完成青蒿酯钠水注射剂、蒿甲醚油注射剂和青蒿素口服制剂的临床前药理毒理实验资料，为进一步实现三药商品化和国际注册确立基础”；同时，会上提出了成立研究指导委员会。参会的有中医研究院、军事医学科学院、中国医学科学院、上海医药工业研究院、上海药物所以及广东、广西、云南、山东等省区有关科研、院校、药厂的代表共 50 余人。在这次会

㉘ 1982 年 3 月 20 日由卫生部、医药管理总局联合发文（（82）卫科字第 15 号）正式成立。
㉙ 内部资料：《“中国研究机构与疟疾化疗科学工作组之间在抗疟药青蒿素及其衍生物研究的合作”会谈记录要点》，1981 年 10 月 12 日。

上，青蒿素及其衍生物研究指导委员会（简称“青蒿素指导委员会”）基本成立，并且明确了该委员会的主要任务。在会上，特别强调青蒿素及其衍生物的科研成果是集体的成果，同时对后来的研究提出了2点要求。

（1）关于统一归口问题。青蒿素及其衍生物是国家重点研究项目，有关协作的日常工作由中医研究院牵头负责，遇有重大问题必须报请卫生部、国家医药管理总局审批。它的一切科研成果都是全国多部门、多单位长期共同努力协作的结果。为维护国家利益不受损失，在工作中，凡需向WHO或国外提供有关青蒿素及其衍生物的研究资料、原料、制剂，以及进行各种形式的合作谈判等，均由卫生部外事局统一归口，根据情况由卫生部外事局与有关部门或单位协商处理，或报请上级批准。

（2）要继续发扬全国一盘棋和大协作的精神。会议认为要做好与WHO的技术合作，首先是做好我们国内的协作。青蒿素及其衍生物为我国首创药物，但要真正把这些新药达到国际注册标准，进入国际市场推广应用，还有大量的工作要做。这些不是一个部门、一个单位所能办得到的，必须依靠全国大协作和各部门、各单位共同支持，提倡全国一盘棋的精神，顾全大局，团结攻关。

1982年2月1—14日，联合国开发计划署、世界银行、世界卫生组织共同组建的热带病研究和培训特别规划（TDR）疟疾化疗科学工作组（SWG/CHEMAL）秘书Trigg博士，药物政策顾问Heiffer博士（美国华盛顿华尔特里德军事医学研究所药物科主任），毒理学专家Cheng Chun Lee（李振钧）博士（美国有害物质环境保护办事处顾问）来华访问上海、北京、广州和桂林，同意从中方提出的合作计划中选出7个项目上报SWG/CHEMAL，并就预期在2年内的开发研究项目、技术要求、资助问题，以及提请WHO考虑的培训计划（5名人员出国学习和举办药代动力学和药物代谢培训班）和到泰国进行青蒿酯钠临床试用等问题，初步达成了共识[30]。后来由于种种原因，中国与WHO的合作之间未能得以继续。1983年*TDR/CHEMAL*推荐华尔特·里德陆军研究所与中国的合作，不过经过了2年多的谈判，最终不了了之。

在20世纪80年代初期，由于对国外药品注册信息了解不多以及国外生产厂商的种种担心和国内药物生产标准还不能符合国际标准等种种原因，国内抗疟药打入国际市场成了一个难题。在军事医学科学院科研人员和国家有关部委的努力下，1989年上半年由国家科委牵头，会同国家医药总局、卫生部、农业部和经贸部共同召开了“关于推广和开发青蒿素类抗疟药国际市场”的工作座谈会，周克鼎以前“全国523办公室”秘书和青蒿素指导委员会委员兼秘书的身份参加了此次会议。在会上，他详细阐明了相应的方案，并得到与会者一致认可。会议决定抗疟药国际开发归口国家科委负责，从此推广和开发青蒿素类抗疟药国际市场工作在国家科委领导下统一对外。1989年下半年，国家科委社会发展司分别与中信技术公司等国内大型国有外贸公司签订了《开拓青蒿素类抗疟药国际市场合同》。在多方的努力以及克服了种种困难之后，1994年9月20日CIBA-GEIGY（瑞士汽巴嘉基公司，现瑞士诺华公司的前身之一）和中方的《许可和开发协议》（*Licence & Development Agreement*）正式签署，10月17日得到国家科委社会发展司的批准。1994年12月2日双方联合召开新闻发布会“中瑞双方合作研制开发新一代青蒿素系列抗疟药”。在经过了十几年的摸索与努力，中国的药品终于成功打入国际市场，这也是中国第一个自主研发打入国际市场的药物。

㉚ 内部资料：青蒿素及其衍生物研究指导委员会，《关于青蒿素发展研究与WHO合作问题讨论情况的报告》，1982年2月20日；原全国五二三办公室，《五二三与青蒿素资料汇集（1981—1982年）——有关WHO资料》。

8 结语

1967 年正值“文化大革命”的高潮，大多科研工作处于停顿状态。由于“523 任务”是一项国家的战备任务，所有的参研单位和人员都奉命而行，因此这项任务能在当时动荡的社会环境下，排除一些干扰，比较顺利地展开。这项任务既服务于国家外交和政治的需要，同时也有效地推动了我国的新药研发。青蒿素的研制成功是国家需要与科学研究互动的典范。青蒿素研制的进程并非一帆风顺，而是经历多番周折。在当时中国科研水平和社会经济状况比较差的环境下，通过协作攻关，成功研制出抗疟新药——青蒿素，成为世界抗疟药研究的奇迹。

青蒿素研究是一个典型的任务带动科研和学科发展的案例。青蒿素研制集中了国内相当数量的人力、物力和财力。在不长的周期内获得了举世瞩目的成就。于此同时，“523 任务”也培养了一大批抗疟药物研究的科研骨干。“523 任务”获得的青蒿素及其衍生物、复方已成为当今全球重要的抗疟药物。青蒿素的发现被誉为 20 世纪后半叶“最伟大的医学创举”！

参考文献

1 The Nobel Prize Organisation. Discovery of Artemisinin - A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World. [2019-05-18]. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/lecture/.

2 黎润红. “五二三任务”与青蒿抗疟作用的再发现. 中国科技史杂志, 2011, 32(4): 488-500.

3 屠呦呦. 青蒿素及青蒿类药物. 北京: 化学工业出版社, 2009.

4 中国科学院生物物理研究所青蒿素协作组. 青蒿素的晶体结构及其绝对构型. 中国科学, 1979, (11): 1114-1128.

5 中医研究院中药研究所药理研究室. 青蒿的药理研究. 新医药杂志, 1979, (1): 23-33.

6 沈璇坤, 严克东, 罗泽渊, 等. 紫外分光光度法测定青蒿素含量. 药物分析杂志, 1983, 3(1): 24-26.

7 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素类似物的研究——还原青蒿素的醚类/羧酸酯类及碳酸酯类的合成. 药学学报, 1981, 16(6): 429-439.

8 顾浩明, 吕宝芬, 瞿志强. 青蒿素衍生物对伯氏疟原虫抗氯喹株的抗疟活性. 中国药理学报, 1980, 1(1): 48-50.

9 周廷冲, 宋振玉, 周克鼎. 世界卫生组织在北京召开青蒿素及其衍生物学术讨论会. 药学学报, 1982, 17(2): 158-159.

Artemisinin: From Traditional Chinese Medicine to Global Antimalarial Drug

LI Runhong   ZHANG Daqing*

(The School of Health Humanities, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract Artemisinin and its derivatives and compounds has become a world-famous anti-malaria drug nowadays. Artemisinin and its derivatives, as the drug of first choice for the treatment of malaria worldwide, have relieved the suffering of millions of malaria patients. Therefore, Youyou Tu, who has made outstanding contributions to the development of artemisinin, became the first Chinese native scientist to receive the Nobel Prize in Physiology or Medicine. The discovery of artemisinin was made in a fairly complex social and cultural environment. This is an typical example of a mission-driven process accompnied by the development of scientific research and filed progress. The discovery of artemisin was the result of mutual-interaction as well as mutual-promotion of national needs and

*Corresponding author

scientific research. Reviewing the history of artemisinin research and development, and examining how to achieve breakthroughs through organized research collaboration and multi-institutional advantages integration in the context of relatively backward equipment and technical conditions, this article is aimed to explore the interactions of social, political, cultural factors, basic research and technology development. The experience and lessons from this research are valuable for futher development.

Keywords antimalarial drug, artemisinin, artemisinin derivatives, 523 mission



黎润红 北京大学医学人文学院助理研究员，中国科学学与科技政策研究会科学文化专委会秘书。合著有《仁术宏愿——盛志勇院士传》《呦呦有蒿：屠呦呦与青蒿素》《辛酸与荣耀——中国科学的诺贝尔之路》《“523任务”与青蒿素研发访谈录》。曾获文津图书奖金奖、中国科普作家协会优秀科普作品奖金奖、中华优秀出版物图书提名奖等。E-mail: lirunhong@bjmu.edu.cn

LI Runhong Assistant Researcher at the School of Health Humanities, Peking University. She is also the secretary of the Science and Culture Committee of the Chinese Association for Science and Technology Policy. She has co-authored several books including: *“Benevolent Operations and Grand Wishes”—Biography of Sheng Zhiyong Biography, Tu Youyou and the Discovery of Artemisinin, Bitterness and Glory: The Nobel Winning Course of Chinese Science*. She has won many awards, namely, the Wenjin Book Prize in China, Excellent Science Works Awards of China Science Popularization Writers' Association, and China Excellent Publications Book Nomination Award. Her main research area covers the history of medicine.
E-mail: lirunhong@bjmu.edu.cn



张大庆 北京大学科学史与科学哲学研究中心主任，医学图书馆馆长，博雅特聘教授。中国科学技术史学会副理事长兼医学史专业委员会主任，中国自然辩证法研究会副理事长兼医学哲学专业委员会主任，教育部医学人文素质及全科医学课程指导委员会副主任，国际科学史研究院通讯院士，国际医学史学会（ISHM）科学委员会执委兼中国国家代表。著有《中国近代疾病社会史》《医学史十五讲》《医学人文学导论》以及*China and The Globalization of Biomedicine*等。在《历史研究》《自然科学史研究》《自然辩证法通讯》《中国科技史杂志》以及*Lancet*、*Hastings Center Report*等国内外重要学术期刊发表论文百余篇。E-mail: zhangdq@bjmu.edu.cn

ZHANG Daqing Professor of History of Medicine and Director of The Center for History and Philosophy of Sciences at the Peking University. His research interests include the cultural and social history of medicine in 19th and 20th century China, comparative history (particularly Traditional Chinese medicine and western medicine), and medical cultures since the late 19th century. He especially focuses on the multiple meanings of scientific medicine, and the interactions among identity, narrative, and aesthetics in the grounding of modern medicine. His professional activities include Director, Commission of the History of Medicine, Chinese Society for History of Science & Technology, and Director of the Commission of the Medical Philosophy of China. E-mail: zhangdq@bjmu.edu.cn

■责任编辑：文彦杰

参考文献（双语版）

1 The Nobel Prize Organisation. Discovery of Artemisinin—A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World. [2019-05-18]. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/lecture/.

2 黎润红. “五二三任务”与青蒿抗疟作用的再发现. 中国科技史杂志, 2011, 32(4): 488-500.

Li R H. The “May 23 Mission” and the rediscovery of the antimalarial effect of Artemisia annua. The Chinese Journal for the History of Science and Technology, 2011, 32(4): 488-500. (in Chinese)

3 屠呦呦. 青蒿及青蒿类药物. 北京: 化学工业出版社, 2009.

Tu Y Y. Artemisia annua and Artemisinin. Beijing: Chemical Industry Press, 2009. (in Chinese)

4 中国科学院生物物理研究所青蒿素协作组. 青蒿素的晶体结构及其绝对构型. 中国科学, 1979, (11): 1114-1128.

Artemisinin Collaborative Group, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences. Crystal structure and absolute configuration of artemisinin. Scientia Sinica, 1979, (11): 1114-1128. (in Chinese)

5 中医研究院中药研究所药理研究室. 青蒿的药理研究. 新医药杂志, 1979, (1): 23-33.

Pharmacology Research Laboratory of the Institute of Chinese Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine. Pharmacological research on Artemisia annua. Journal of Traditional Chinese Medicine, 1979, (1): 23-33. (in Chinese)

6 沈璇坤, 严克东, 罗泽渊, 等. 紫外分光光度法测定青蒿素含量. 药物分析杂志, 1983, 3(1): 24-26.

Shen X K, Yan K D, Luo Z Y, et al. Determination of artemisinin content by UV spectrophotometry. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 1983, 3(1): 24-26. (in Chinese)

7 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. I、青蒿素类似物的研究——还原青蒿素的醚类、羧酸酯类及碳酸酯类衍生物的合成. 药学学报, 1981, 16(6): 429-439.

Li Y, Yu P L, Chen Y X, et al. Studies on analogs of artemisinine —I. the synthesis of ethers, carboxylic esters and carbonates of dihydroartemisinine. Acta pharmaceutica Sinica, 1981, 16(6): 429-439. (in Chinese)

8 顾浩明, 吕宝芬, 瞿志强. 青蒿素衍生物对伯氏疟原虫抗氯喹株的抗疟活性. 中国药理学报, 1980, 1(1): 48-50.

Gu H M, Lyu B F, Qu Z Q. Antimalarial activity of artemisinin derivatives against chloroquine-resistant *Plasmodium berghei* strains. Acta Pharmacologica Sinica, 1980, 1(1): 48-50. (in Chinese)

9 周廷冲, 宋振玉, 周克丁. 世界卫生组织在北京召开青蒿素及其衍生物学术讨论会. 药学学报, 1982, 17(2): 158-159.

Zhou T C, Song Z Y, Zhou K D. The World Health Organization held a symposium on artemisinin and its derivatives in Beijing. Acta Pharmaceutica Sinica, 1982, 17(2): 158-159.